مجله دنیای میکروب‌ها
سال هشتم شماره چهارم (پیاپی ۲۵) زمستان ۱۳۹۴
صفحات ۲۸۹-۲۸۱

Original Article

# اپیدمیولوژی ویروس پاپیلومای انسانی تایپ های ۱۶ و ۱۸ جدا شده از بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم

**خدیجه عنصری*[۱]، علیرضا احمدی[۲]، الهه جلیلوند[۳]**

[۱] استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پرند، [۲] استادیار، گروه بیومدیکال، دانشگاه الزهرا (س)، تهران، [۳] کارشناس ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه دامغان.

## چکیده

*سابقه و هدف:* انواع مختلفی از تایپ های ویروس پاپیلومای انسانی با ضایعات ناحیه ژنیتال در ارتباط است. تایپ های ۱۶ و ۱۸ از مهم ترین عوامل اتیولوژیک مرتبط با دیسپلازی و کارسینومای سرویکس می باشند. این مطالعه با هدف شناسایی و اپیدمیولوژی ویروس پاپیلومای انسانی تایپ های ۱۶ و ۱۸ جدا شده از بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی تهران انجام شد.

*مواد و روش ها:* این مطالعه مورد – شاهدی بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان دهانه رحم و ۴۸ فرد سالم به عنوان کنترل انجام گرفت. در ابتدا استخراج DNA به روش فنل-کلروفرم صورت گرفت. سپس ژن مربوطه با روش واکنش زنجیره ای پلی مراز تکثیر یافت.

*یافته ها:* از مجموع ۱۰۰ نمونه مورد بررسی، ۷۹ درصد از نظر ابتلا به HPV مثبت بودند. با بررسی ژنوتایپ نمونه های مثبت مشخص گردید که ۵۳ درصد از نمونه ها آلوده به تایپ ۱۶ و ۱۴ درصد آلوده به تایپ HPV18 بودند.

*نتیجه گیری:* از آنجایی که ویروس HPV علامت و نشانه ای ندارد و با توجه به شیوع بالای آن در ایران، تشخیص به موقع و درمان سریع آن می تواند از تبدیل زخم های پیش سرطانی به سرطان پیشرفته جلوگیری نماید. روش های مولکولی مانند PCR می تواند به عنوان روشی سریع و مطمئن در تشخیص بیماری در مراحل اولیه مطرح باشد.

*واژگان کلیدی:* ویروس پاپیلومای انسانی، سرطان دهانه رحم، واکنش زنجیره ای پلی مراز.

دریافت مقاله: تیر ماه ۹۴ پذیرش برای چاپ: شهریور ماه ۹۴

## مقدمه

سرطان دهانه رحم دومین سرطان شایع در بین زنان جهان می باشد. به طوری که سالیانه بیش از ۴۹۰۰۰۰ مورد از ابتلا به آن در سراسر جهان گزارش می شود (۱ و ۲). سرطان دهانه رحم به عنوان یکی از عوامل اصلی مرگ و میر زنان در جهان بوده و گستردگی این نوع سرطان تا آن حد است که در میان ۱۲ درصد از سرطان های شایع زنان قرار دارد (۱). عوامل اتیولوژیک متعددی مانند استعمال دخانیات، زمینه ژنتیکی، مصرف داروهای ضدبارداری، داروهای مسکن و ضد سرطان، بیماری های منتقله از طریق تماس جنسی، شغل افراد، تماس با مواد شیمیائی و عوامل محیطی مانند ویروس ها از مهمترین عوامل موثر در ایجاد این بیماری می باشند (۳ و ۴). از ویروس هایی که نقش عمده ای در بیماری های انسانی دارند، می توان به ویروس *پاپیلوما* (*Papillomavirus*) اشاره نمود. این ویروس یکی از مهمترین عوامل ایجاد کننده سرطان رحم محسوب می گردد. شیوع بالای این سرطان به ویژه در کشورهای در حال توسعه، آمریکای لاتین، آفریقا و آسیا مورد

*) آدرس برای مکاتبه: پرند، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پرند، گروه زیست شناسی.
تلفن: ۰۹۱۹۱۰۲۰۸۹۰ پست الکترونیک: onsory@gmail.com

توجه است (٥). بیش از ١٠٠ نوع تایپ *ویروس پاپیلومای انسانی* (Human *Papillomavirus*=HPV) شناسایی و طبقه بندی شده است. از مهمترین آنها می توان به تایپ های ١٦ و ١٨ اشاره نمود. تایپ های HPV بر اساس پتانسیل انکوژنیک خود به سه طبقه تقسیم می گردند (٦).

تایپ های ٦، ١١، ٤٢، ٤٣، ٤٤، ٥٩، ٦٦، ٦٨ و ٧٠ از دسته تایپ های کم خطر هستند که زگیل های خوش خیم و ضایعات تناسلی ایجاد می نمایند. ریسک متوسط شامل تایپ های ٣٠، ٣١، ٣٣، ٣٤، ٣٥، ٣٩، ٤٠، ٤٩، ٥١، ٥٢، ٥٣، ٥٧، ٥٨، ٦٣ و ٦٤ می باشد. در حالی که تایپ های ١٦، ١٨، ٤٥ و ٤٦ دارای پتانسیل سرطان زایی بالایی هستند و از عوامل خطر بسیار عمده در گذر از دیسپلازی به کارسینوما می باشند (٧ و ٨). تایپ های با ریسک متوسط و بالا مسئول بیش از ٩٠ درصد موارد تومورهای آنوژنیتال بدخیم هستند (٩). HPV قادر به ایجاد زخم در ناحیه تناسلی می باشد. این ویروس تمایل خاصی به سلول های اپی تلیال داشته و با بیان انکوژن های خود قادر به ایجاد انواع سرطان های انسانی می باشد. تایپ HPV 16 در بیش از ٥٠ درصد از سرطان های دهانه رحم در دنیا گزارش شده است (٦). مطالعات اخیر حاکی از آن است که عفونت HPV با فعالیت های جنسی در ارتباط است و یکی از دلایل ابتلای افراد به این سرطان در آمریکا می باشند (٦).

آلودگی با پاپیلوما ویروس های انسانی در ایران نیز همانند دیگر نقاط جهان می تواند به عنوان مهمترین عامل بروز سرطان دهانه رحم در نظر گرفته شود. از این میان می توان به مطالعه مرتضوی (Mortazavi) در سال ٢٠٠٢، فرهادی (Farhadi) در سال ٢٠٠٥، برقی (Barghi) در سال ٢٠٠٦ و غفاری (Ghafari) در سال ٢٠٠٦ اشاره نمود (١٣-١٠). در این مطالعات مشخص شده است که شیوع سرطان رحم در ایران همانند کشورهای در حال توسعه نسبتاً بالا است و از شایع ترین سرطان ها در زنان محسوب می شود.

استفاده از روش های مختلف شناسایی و تعیین ژنوتایپ های HPV و فراوانی آن در کنار تست پاپ اسمیر می تواند به عنوان یک بیومارکر اختصاصی در تشخیص و کنترل به موقع سرطان دهانه رحم به کار رود. پاپ اسمیر به عنوان یک روش، سیتولوژی ضایعات و عوارض حاصل از عفونت را مشخص می کند. اما عدم آگاهی افراد نسبت به انجام این آزمون یکی از دلایل بارز ابتلای زنان به این بیماری محسوب می گردد (١٤). از آنجایی که عفونت های HPV بدون علامت هستند، تشخیص آن نیاز به روش های دقیق مولکولی دارد.

روش های مولکولی مانند واکنش زنجیره ای پلی مراز (Polymerase Chain Reaction=PCR) قادر به ردیابی DNA ویروس و شناسایی عامل عفونت می باشد. در نتیجه با تکثیر DNA ویروس توسط پرایمرهای اختصاصی، می توان به عنوان یکی از حساس ترین روش ها جهت شناسایی این ویروس در بافت سرطانی و مارکری برای تشخیص به هنگام بیماری استفاده نمود. هدف از این مطالعه بررسی فراوانی تایپ های 16 و HPV 18 در افراد مبتلا به سرطان دهانه رحم مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی تهران بود.

## مواد و روش ها

*الف) جمع آوری نمونه:* در این مطالعه مورد - شاهدی، تعداد ١٠٠ نمونه پارافینه بیوپسی زنان مبتلا به سرطان دهانه رحم، بدون هیچ سابقه خانوادگی پس از اعلام گزارش مثبت تست پاپ اسمیر، از بخش پاتولوژی بیمارستان امام خمینی در بین سال های ١٣٩١ تا ١٣٩٢ جمع آوری گردید. همچنین ٤٨ فرد سالم بدون هیچ نشانه ای از ابتلا به این بیماری، به عنوان کنترل انتخاب شدند. سپس مرحله (Stage) و درجه بندی (Grade) بیماران توسط پاتولوژیست مورد بررسی قرار گرفت.

**جدول ١:** توالی پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه.

| پرایمر | توالی ('3→5') | دمای ذوب (درجه سلسیوس) | اندازه (جفت باز) |
|---|---|---|---|
| **HPV16-F** | ACCCAGTATAGCTGACAGT | ٦٨/٣ | ٥١٢ |
| **HPV16-R** | CTCGTTTATAATGTCTACAA | | |
| **HPV18-F** | ATAGCAATTTTGATTTGTC | ٦٤/٣ | ٤١٥ |
| **HPV18-R** | AAACTCATTCCAAAATATG | | |

در این پژوهش تمامی نکات اخلاقی در بررسی های بالینی رعایت شده است.

*ب) استخراج DNA:* برای این منظور در ابتدا برش نازکی از بلوک پارافینه حاوی نمونه بیوپسی تهیه شد. نمونه ها با استفاده از گزیلن پارافین زدائی شدند و آب دهی به کمک حلال های آلی گزیلن و اتیل الکل با غلظت های پایین صورت گرفت. سپس با چندین مرحله شستشوی متوالی با استفاده از اتانول مطلق و اتانول ۷۰ درصد حلال زدایی انجام شد (۱۵). برای استخراج DNA از روش فنل- کلروفرم و روش های استاندارد استفاده گردید (۱۵). کیفیت DNA استخراج شده با استفاده از الکتروفورز در ژل آگاروز و رنگ آمیزی با اتیدیوم بروماید مورد بررسی قرار گرفت.

*ج) واکنش زنجیره ای پلی مراز:* به منظور تکثیر ژن E1 در ویروس های HPV-16 و HPV-18 از پرایمرهای طراحی شده موجود در جدول ۱ استفاده گردید.

واکنش PCR در حجم ۲۵ میکرولیتر شامل ۱/۵ میکرولیتر بافر PCR، ۰/۱ نانوگرم DNA استخراج شده، $MgCl_2$ با غلظت نهایی ۱/۵ میلی مولار، مخلوط dNTPs با غلظت نهایی ۰/۲ میلی مولار، پرایمرهای پیشرو و پیرو با غلظت نهایی ۰/٤ پیکومول، یک واحد از آنزیم Taq DNA polymerase و ۱۵/۵ میکرولیترآب مقطر استریل انجام شد. در ادامه، واکنش PCR در دستگاه ترموسایکلر (اپندرف، آلمان) با شرایط واسرشت شدن ابتدایی در دمای ۹٤ درجه سلیسیوس به مدت ۱۰ دقیقه، در ادامه ٤۰ سیکل شامل واسرشت شدن در دمای ۹٤ درجه سلیسیوس به مدت ۱ دقیقه، اتصال در دمای ٦۰ درجه سلیسیوس به مدت ۱ دقیقه، گسترش در دمای ۷۲ درجه سلیسیوس به مدت ۱ دقیقه و گسترش نهایی در دمای ۷۲ درجه سلیسیوس به مدت ۵ دقیقه انجام گرفت. محصولات PCR بر روی ژل آگاروز ۱ درصد منتقل و الکتروفورز گردیدند.

*د) تجزیه و تحلیل داده ها:* اطلاعات به کمک نسخه نوزدهم نرم افزار *SPSS* مورد تجزیه آماری قرار گرفتند. توصیف داده ها با میانگین، انحراف معیار، فراوانی و درصد صورت گرفت. برای تحلیل داده ها از آزمون های مربع کای، رگرسیون لجستیک، Odds Ratio، Confidence Interval (CI) استفاده شد. P<۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

**جدول ۲:** توزیع HPV بر اساس گروه های سنی افراد مورد مطالعه.

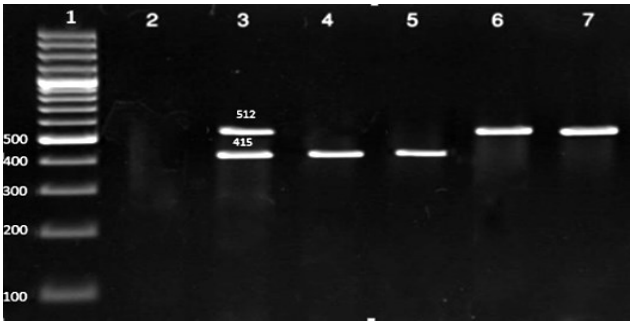
| گروه سنی (سال) | HPV مثبت تعداد (درصد) | HPV منفی تعداد (درصد) |
|---|---|---|
| کمتر از ۲۵ | ٥ (٦/۳) | ۱ (٤/۸) |
| ۲۶-۳۵ | ۱۲ (۱۵/۱) | ۸ (۳۸) |
| ۳۶-۴۵ | ۱٦ (۲۰/۲) | ٥ (۲۳/۸) |
| ۴۶-۵۵ | ۲٦ (۳۳) | ٤ (۱۹) |
| ۵۶-۶۵ | ۷ (۸/٦) | ۲ (٦/۹) |
| ۶۶-۷۵ | ۱۳ (۱٦/٤) | ۱ (٤/۸) |
| تعداد کل | ۷۹ (۱۰۰) | ۲۱ (۱۰۰) |

**جدول ۳:** توزیع HPV بر اساس وضعیت پاتولوژی.

| وضعیت پاتولوژیک | HPV مثبت تعداد (درصد) | HPV منفی تعداد (درصد) |
|---|---|---|
| SCC | ٥۳ (٦۷) | ۱٤ (٦٦/٦) |
| Adenocarcinoma | ۱۷ (۲۱/٥) | ٦ (۲۸/٦) |
| An differentiated carcinoma | ۹ (۱۱/٥) | ۱ (٤/۸) |
| تعداد کل | ۷۹ (۱۰۰) | ۲۱ (۱۰۰) |

## یافته ها

نتایج به دست آمده در این مطالعه نشان داد که از مجموع ۱۰۰ نمونه به دست آمده از زنان مبتلا به سرطان دهانه رحم ۵۳ درصد با تکثیر قطعه ۵۱۲ جفت بازی دارای ژنوتایپ HPV16 و ۱٤ درصد با تکثیر قطعه ٤۱۵ جفت بازی ژنوتایپ HPV18 را دارند (شکل ۱).




**شکل ۱:** تصویر الکتروفورز حاصل از تکثیر ژنوتایپ های HPV 16 و 18. ستون ۱) مارکر (۱۰۰ جفت بازی)، ستون ۲) کنترل منفی، ستون ۳) کنترل مثبت، ستون های ٤ و ۵) ژنوتایپ HPV18، ستون های ٦ و ۷) ژنوتایپ HPV16.

میانگین سنی بیماران ۵۰ سال و محدوده سنی آنان ۲۵ تا ۷٦ سال بود. بیشترین تعداد مبتلایان با فراوانی ۵۳/۲ درصد در رده سنی ۳٦ تا ۵۵ سال قرار داشتند (جدول ۲).

بررسی های پاتولوژیکی و مولکولی نشان داد که از مجموع ۷۹ نمونه آلوده به HPV، تعداد ٦۷ درصد در گروه سلول سرطانی فلسی (Squamous cell carcinoma=SCC)، ۲۱/۵ درصد دارای آدنوکارسینوما (Adenocarcinoma) و ۱۱/۳ درصد دارای کارسینومای تمایز نیافته (undifferentiated carcinoma) بودند (جدول ۳).

ارتباط معناداری بین grade و آلودگی با HPV مشاهده نگردید (P> ۰/۰۵).

با بررسی نمونه های مثبت HPV مشخص شد که ٦۷ درصد از گروه SCC، ۱۳/۳ درصد از گروه آدنوکارسینوما و ۷/۵ درصد از گروه کارسینومای تمایز نیافته دارای ژنوتایپ HPV16 بودند. همچنین ۵۷/۷ درصد از گروه SCC، ۱۹/۳ درصد از گروه آدنوکارسینوما و۲۳ درصد از گروه کارسینومای تمایز نیافته دارای ژنوتایپ HPV18 بودند.

## بحث

سرطان گردن رحم در مراحل اولیه به راحتی قابل تشخیص و درمان کامل می‌باشد. اما در صورتی که تشخیص آن به تاخیر بیافتد درمان آن مشکل و گاهی ناموفق خواهد بود. عوامل متعددی مانند تعداد دفعات زایمان، مصرف داروهای ضد بارداری، سن آغاز فعالیت های جنسی به عنوان فاکتورهای خطر به حساب می آیند.

در بررسی که در مکزیک بر روی زنان صورت گرفت مشخص گردید که تعداد زایمان های زیاد، شروع فعالیت جنسی در سن کمتر از ۱۵ سال و همچنین مصرف داروهای ضد بارداری، خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم را افزایش می دهد (٤ و ١٤). بنابر مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده، سن پایین اولین مقاربت، تعداد مقاربت، شرکای جنسی متعدد و عدم رعایت بهداشت ناحیه تناسلی، از مهم ترین عوامل خطر ابتلای به سرطان دهانه رحم محسوب می گردند (١٦ و ١٧). شیوع این سرطان در بخش های مختلف جهان متفاوت می باشد. اما بالاترین شیوع موارد ابتلا به آن (حدود ۸۳ درصد) در کشورهای در حال توسعه گزارش شده است (۱). بر اساس آمار مرکز مدیریت بیماری ها، از مجموع سرطان های شایع در زنان بیشترین فراوانی در سال ۱۳۸۲ به ترتیب مربوط به استان های لرستان (٦/۱ درصد)، گلستان (٤/۸ درصد)، زنجان (٤/۷ درصد)، مرکزی (۳/٦ درصد)، قزوین (۳/٤ درصد)، خوزستان (۳/۱ درصد)، کردستان (۷/۲ درصد)، فارس (٦/۲ درصد)، سمنان و اصفهان (هر کدام ۲/۵ درصد) و سیستان و بلوچستان (۲ درصد) بوده است. در این استان ها سرطان گردن رحم جزء ده سرطان شایع در زنان می باشد. اما میزان عفونت HPV در ایران در مقایسه با دیگر کشورها کمتر است. در کشورهای پیشرفته نیز به دلیل آگاهی بیشتر مردم نسبت به بهداشت جنسی، رعایت اصول پیشگیری، مراجعه به موقع به مراکز درمانی و همچنین کنترل بیماری، باعث کاهش میزان شیوع HPV ژنیتال شده است (۱۸).

بر اساس مطالعه مرتضوی (Mortazavi) شیوع سرطان دهانه رحم از سال ۲۰۰۰ به بعد در ایران، به دلیل رایج شدن روش پاپ اسمیر و شناسایی زودرس این سرطان کاهش چشمگیری داشته است (۱۰). در دهه اخیر نیز، گزارشات ناشی از ارتباط مستقیم بین آلودگی HPV و خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم در آمریکا و اروپا رو به افزایش می باشد (٦ و ۱۹).

ویروس HPV تایپ 16 و 18 با سنتز پروتئین های E6 و E7 قادر به اتصال به فاکتورهای سلولی ضد تومور مانند P53 و P105Rb می باشد و با مهار عملکرد این پروتئین ها باعث نامیرا شدن سلول ها و در نتیجه ایجاد سرطان می شوند (۲۰). تحقیقات دو دهه اخیر رابطه مستقیمی بین وجود ژنوتایپ های پر خطر HPV و سرطان دهانه رحم را نشان می دهد.

در مطالعه حاضر۵۳ درصد از افراد مورد مطالعه از نظر ابتلا به HPV16 و ١٤ درصد از نظر ابتلا به به HPV18 مثبت بودند. این یافته با مطالعات انجام شده توسط دیگر محققین در جمعیت ایرانی و دیگر جمعیت ها از نظر شیوع بالاتر تایپ HPV16 هم خوانی دارد. برای مثال در مطالعه مرتضوی

(Mortazavi) و همکاران ۷۳/۹ درصد از افراد جمعیت از نظر HPV16 و ۱۱/٦ درصد از نظر HPV18 مثبت بودند. همچنین در مطالعه ای که غفاری (Ghafari) و همکاران انجام دادند نیز ۷٦ درصد از افراد مطالعه از نظر HPV16 مثبت بودند (۲).

در مطالعه انجام شده توسط لی (Lee) و همکاران ۸۰/۵ درصد از افراد مورد مطالعه مبتلا به HPV16 و ۷/۳ درصد مبتلا به HPV تایپ 18 بودند (۲۱).

در مطالعاتی که بر روی زنان مبتلا به سرطلان رحم در یونان صورت گرفت نیز فراوانی HPV16 و 18 به ترتیب ۲۷ و ۱/٦ درصد گزارش گردید (۲۲). در زنان مبتلا به سرطان رحم در پرو، HPV تایپ 16 و 18 به ترتیب ۱۵/۲ و ۲ درصد را به خود اختصاص دادند. همچنین شیوع این آلودگی در زنان جوان بیشتر به چشم می خورد (۲۳).

از میان ۲۹۳ زن مبتلا به سرطان دهانه رحم در چین شیوع تایپ HPV16 معادل ۱۳/۷ درصد و HPV18 برابر با ٦/۸ درصد گزارش گردید (۲٤).

در مطالعه ای که ریپابلی (Ripabelli) و همکاران بر روی بیماران داوطلب مبتلا به سرطان رحم انجام دادند، ۲۲/۲ درصد از نظر ابتلا به HPV16 مثبت بودند. از طرفی از نظر توزیع سنی، عفونت ویروسی از ۱۵/۸ درصد در گروه بیماران ۱۸ تا ۲۰ سال به ۵۰ درصد در گروه ۲۱ تا ۲۳ سال افزایش داشته است. اما کاهش چشمگیری در بیمارن ۵۰ سال به بالا مشاهده گردید (۲۵). صفایی (Safaei) و همکاران در شیراز شایع ترین نوع HPV را در زنان مبتلا به سرطان دهانه رحم از نوع ١٦ معرفی نمودند. همچنین با افزایش سن خطر آلودگی به عفونت ویروس HPV کاهش چشمگیری را نشان می داد (۲٦). در مطالعه حاضر نیز بیشترین تعداد مبتلایان به عفونت HPV در گروه سنی ۳٦ تا ۵۵ سال قرار داشتند و خطر آلودگی به این ویروس با افزایش سن با کاهش همراه بود. این یافته با نتایج به دست آمده در سایر مطالعات هم خوانی دارد (۲۹-۲۷).

از آنجائی که سرطان دهانه رحم و شیوع HPV علایم خاصی ندارد و این ویروس در کشت سلولی قادر به رشد نیست و سنجش های ایمونولوژیکی، سیتولوژی و هیستولوژی برای تشخیص زودرس کافی نمی باشد، می توان با استفاده از روش های تشخیص مولکولی مانند PCR وجود HPV را در نمونه های بالینی اثبات نمود (۲۰).

روش های مولکولی و همچنین مطالعات اپیدمیولوژیک می تواند کمک بزرگی در تهیه واکسن مناسب باشد. واکسیناسیون به همراه برنامه منظم غربالگری راهی ایمن و موثر در پیشگیری از ابتلا به عفونت ویروسی پاپیلوما می باشند. از بین ۱۰۰ تایپ شناخته شده این ویروس، حدود ۱۳ تایپ آن پر خطر(High risk) و مسئول ایجاد سرطان رحم می باشند.

در حال حاضر دو واکسن به منظور پیشگیری از ابتلا به عفونت ویروس پاپیلومای ١٦ و ١٨ معرفی شده است. استفاده از این واکسن ها توانسته است خطر ابتلای به سرطان رحم را به میزان ۷۰ درصد کاهش دهد (۳۰). با این وجود همچنان نیاز مبرم به گسترش بیومارکرهایی که به طور اختصاصی برای پیشگیری و تشخیص عفونت HPV در مراحل اولیه مفید باشد، وجود دارد (۳۱). همچنین آگاهی دادن درباره عوامل خطر این بیماری و رعایت بهداشت می تواند از نرخ بالای این عفونت در ایران به میزان قابل توجهی بکاهد.

## نتیجه گیری

در مطالعه حاضر ۷۹ درصد از بیماران مبتلا به سرطان رحم HPV مثبت بودند. از آنجایی که این ویروس علایم و نشانه ای ندارد و با توجه به شیوع بالای آن در ایران، تشخیص به موقع و درمان سریع آن می تواند از تبدیل زخم های پیش سرطانی به سرطان پیشرفته جلوگیری نماید. روش های مولکولی مانند PCR می تواند روشی سریع و مطمئن برای تشخیص بیماری در مراحل اولیه باشد.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از بخش پژوهش و فناوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند به دلیل پشتیبانی مالی و همکاری صمیمانه در اجرای این پژوهش کمال امتنان را دارند.

## References


**1.** Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, Schiffman MH, Moreno V, Kurman R, Shah KV. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. J Natl Cancer Inst. 1995; 87(11): 796-802.

**2.** Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. A cancer journal for clinicians, global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2005; 55(2): 74-108.

**3.** Castaneda-Iniguez MS, Toledo-Cisneros R, Aguilera Delgadillo M. Risk factors for cervico-uterine cancer in Zacateceas. Salud Publica Mex. 1998; 40(4): 330-338.

**4.** Jee SH, Lee JE, Kim S. GSTP1 polymorphism, cigarette smoking and cervical cancer risk in Korean woman. Yonsei Med J. 2002; 43(6): 712-716.

**5.** Liu X, Clements A, Zhao K, Marmorstein R. Structure of the human papillomavirus E7 oncoprotein and its mechanism for inactivation of the retinoblastoma tumor suppressor. J Biol Chem. 2006; 281(1): 578-586.

**6.** Cleveland JL, Junger ML, Saraiya M, Markowitz LE, Dunne EF, Epstein JB. The connection between human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinomas in the United States: implications for dentistry. J Am Dent Assoc. 2011; 142(8): 915-924.

**7.** Lukaszuk K, Liss J, Wozniak I, Emerich J, Wójcikowski C. Human papillomavirus type 16 status in cervical carcinoma cell DNA assayed by multiplex PCR. J Clin Microbiol. 2003; 41(2): 608-612.

**8.** Storey A, Thomas M, Kalita A, Harwood C, Gardiol D, Mantovani F, Breuer J, Leigh IM, Matlashewski G, Banks L. Role of a p53 polymorphism in the development of human papilloma-virus-associated cancer. Nature. 1998; 393(6682): 229-234.

**9.** Hamkar R, Azad TM, Mahmoodi M, Seyedirashti S, Severini A, Nategh R. Prevalence of human papillomavirus in Mzandaran province, East Mediterr Health J. 2002; 8(6): 805-811.

**10.** Ghaffari SR, Sabokbar T, Mollahajian H, Dastan J, Ramezanzadeh F, Ensani F, Yarandi F, Mousavi-Jarrahi A, Mohagheghi MA, Moradi A. Prevalence of human papillomavirus genotypes in women with normal and abnormal cervical cytology in Iran. Asian Pac J Cancer Prev. 2006; 7(4): 529-532.

**11.** Berumen J, Ordonez R, Lazacano E. Asian-American variants of human papillomavirus 16 and risk factors for cervical cancer: a case-control study. J Natl Cancer Inst. 2001; 93(17): 1325-1330.

**12.** Barghi MR, Hajimohammadmehdiarbab A, Moghaddam SM, Kazemi B. Correlation between human papillomavirus infection and bladder transitional cell carcinoma. BMC Infect Dis. 2005; 5:102.

**13.** Farhadi M, Tahmasebi Z, Merat S, Kamangar F, Nasrollahzadeh D, Malekzadeh R. Human papillomavirus in squamous cell carcinoma of esophagus in a high-risk population. World J Gastroenterol. 2005; 11(8): 1200-1203.

**14.** Mortazavi S, Zali M, Raoufi M, Nadji M, Kowsarian P, Nowroozi A. The prevalence of human papillomavirus in cervical cancer in Iran. Asian Pac J Cancer Prev. 2002; 3(1): 69-72.

**15.** Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K. Detection of human papillomavirus DNA in primary and metastatic lisions of carcinoma of the cervix in women from Okinawa, Japan. Am J Clin Oncol. 2001; 24(2): 160-166.

**16.** Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, Jiang B, Goodman MT, Sibug-Saber M, Cozen W, Liu L, Lynch CF, Wentzensen N, Jordan RC, Altekruse S, Anderson WF, Rosenberg PS, Gillison ML. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol. 2011; 29(32): 4294-4301.

**17.** Herrington CS. Self testing for human papillomaviruses. J Clin Pathol. 2002; 55(6): 408-409.

18-Svare EI, Kiaer SK, Worm AM. Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in woman: a study of male attendees at a Danish STD clinic. Sex Transm Infect. 2002; 78(3): 215-218.

**19.** Ramqvist T, Dalianis T. An epidemic of oropharyngeal squamouscell carcinoma (OSCC) due to human papillomavirus (HPV) infection and aspects of treatment and prevention. Anticancer Res. 2011; 31(5): 1515-1519.

**20.** Wright TC Jr, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. JAMA 2000; 283 (1): 81-86.

**21.** Lee SH, Vigliotti JS, Vigliotti VS, Jones W. From human papillomavirus (HPV) detection to cervical cancer prevention in clinical practice. Cancers (Basel). 2014; 6(4): 2072-2099.

**22.** Agorastos T, Chatzistamatiou K, Katsamagkas T, Koliopoulos G, Daponte A, Constantinidis T, Constantinidis TC. Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. PLos One. 2015; 10(3): 20.

**23.** Iwasaki R, Galvez-Philpott F, Arias-Stella J Jr, Arias-Stella J. Prevalence of high-risk human papillomavirus by cobas 4800 HPV test in urban Peru. Braz J Infect Dis. 2014; 18(5): 469-472.

**24.** Zhang YX, Xiong Y, Gui XE, Rong YP, Cai HB, Ma L. Analysis of cervical HPV infection in HIV positive Chinese women. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2012; 47(3): 185-190.

**25.** Ripabelli G, Grasso GM, Del Riccio I, Tamburro M, Sammarco ML. Prevalence and genotype identification of human papillomavirus in women undergoing voluntary cervical cancerscreening in Molise, central Italy. Cancer Epidemiol. 2010; 34(2): 162-167.

**26.** Safaei A, Khanlari M, Momtahen M, Monabati A, Robati M, Amooei S, Valibeigi B, Azarpira N. Prevalence of high-risk human papillomavirus types 16 and 18 in healthy women with cytologically negative pap smear in Iran. Indian J Pathol Microbiol. 2010; 53(4): 681-685.

**27.** Yousefzadeh A, Mostafavizadeh SM, Jarollahi A, Raeisi M, Garshasbi M, Siavashvahabi Z, Moazzami B, Shafaghi B. Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among

women attending regular gynecological visit in Tehran, Iran. Clin Lab. 2014; 60(2): 267-273.

**28.** Saraiya M, Benard VB, Greek AA, Steinau M, Patel S, Massad LS, Sawaya GF, Unger ER. Type-specific HPV and Pap test results among low-income, underserved women: providing insights into management strategies. Am J Obstet Gynecol. 2014; 211(4): 354.e1-6.

**29.** Castle PE, Glass AG, Rush BB, Scott DR, Wentzensen N, Gage JC, Buckland J, Rydzak G, Lorincz AT, Wacholder S. Clinical human papillomavirus detection forecasts cervical cancer risk in women over 18 years of follow-up. J Clin Oncol. 2012; 30(25): 3044-3050.

**30.** WHO. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. World Health organization. Available at http://WWW.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/. Accessed July 21, 2014.11.27.

**31.** Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ. Epidemiologic classification of human papillomavirud types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003; 348(6): 518-527.

Journal of Microbial World
Volume 8, No. 4, January 2016

Original Article

# Epidemiology of human papilloma virus (HPV) type 16 and 18 in the patients with cervical cancer in Tehran

**Khadijeh Onsory**[1], **Ali Reza Ahmadi**[2], **Elahe Jalilvand**[3]

[1]Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Science, Islamic Azad University, Parand branch, Parand, Iran.
[2]Assistant Professor, Department of Biomedical Sciences, Alzahra University, Tehran, Iran.
[3]M.Sc., Department of Biology, Faculty of Science, Damghan University, Damghan, Iran.

## Abstract

*Background & Objectives*: There is a strong association between the presences of different types of human papillomaviruses to the development of genital lesions. HPV16 and HPV18 have been recognised as the most important etiologic agents for cervical dysplasia and carcinoma. The aim of this study was to investigate epidemiology of human papillomavirus (HPV) type 16 and 18 isolated from patients with cervical cancer admitted to Imam Khomeini Hospital in Tehran.

*Materials & Methods:* This case- control study was carried out on 100 patients with cervical cancer and 48 healthy people as control. DNA was extracted using phenol-chloroform method. Then, the relevant gene was amplified by PCR.

*Results:* In this study, 79% of cases were HPV-positive, among them, 53% of samples was determined as HPV16 and 14% HPV18.

*Conclusion:* Since no association between these viruses and significantly detectable symptoms, and also because of the extreme prevalence of HPV in Iran, early detection of HPV can prevent cancer development as consequence of pre-cancer lesions. Also, molecular techniques such as PCR can contribute effectively identification of HPV cases to diagnose in a proper time.

*Keywords:* Human papilloma virus, Cervical cancer, PCR.

**Correspondence to**: Khadije Onsory

Tel: +98 9191020890

E-mail: onsory@gmail.com

Journal of Microbial World 2016, 8(4): 281-289.